

Aus der Klinik für Chirurgie mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

Experimentelle Untersuchungen
zur elektrohydraulischen Thrombolyse
bei venösen Thrombosen und
Lungenembolie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Ludwig Engl
aus Untergößzell

1978 № 199

1978

Aus der Klinik für Chirurgie mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Hegemann

Experimentelle Untersuchungen zur elektrohydraulischen Thrombolyse bei venösen Thrombosen und Lungenembolie

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Ludwig Engl
aus Untergoßzell

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. med. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. E. Mühe

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.1978

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann
für die großzügige Überlassung des Themas,

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. E. Mühe
für die zuvorkommende, stets hilfsbereite Be-
treuung und

Herrn Prof. Dr. med. P. Hermanek
für die Herstellung und Auswertung histologischer
Präparate.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch

Herrn Dr. med. B. Holik
für die Unterstützung bei der Durchführung schwie-
riger experimenteller Untersuchungen und

Herrn V. Walz
für die Bereitstellung der benötigten Apparatur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0030

Inhalt:

	Seite
A. Einleitung	1
B. Eigene Untersuchungen	3
I. Material und Methode	3
1. Apparatur	3
2. In - vitro - Versuche	5
3. In - vivo - Versuche	6
a) Untersuchung auf Gefäßläsionen	6
b) Thrombolyseversuch an künstlich erzeug-	
ten Thrombosen der V. cava inferior	7
c) Experimentelle Erzeugung von Lungen-	
embolien und Thrombolyseversuch	7
II. Versuchsergebnisse	10
1. In - vitro - Versuche	10
2. In - vivo - Versuche	11
a) Untersuchungen auf Gefäßläsionen	11
b) Thrombolyseversuch an künstlich erzeug-	
ten Thrombosen der V. cava inferior	11
c) Experimentelle Erzeugung von Lungen-	
embolien und Thrombolyseversuch	14
III. Diskussion	17
C. Zusammenfassung	19
D. Literatur	21
Lebenslauf	22

Die massive Lungenembolie ist eine schwere und lebensbedrohliche Komplikation, die nur durch eine sofortige und sichere Therapie beherrscht werden kann.

In 95 % der Fälle tritt sie als Folgeerscheinung von Venenthrombosen der unteren Körperhälfte auf (7). Zur Behandlung wurden verschiedene konservative und chirurgische Verfahren angegeben:

1. Die Operation nach Trendelenburg mit mehreren Modifikationen (4). Es handelt sich hierbei um einen großen, den Patienten schwer belastenden Eingriff. Von 64 auf diese Weise an der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen durchgeführten Embolektomien verliefen 9 erfolgreich (4). Unter Anwendung der extrakorporalen Zirkulation berichten Cross und Mowlem über 115 bis 1967 operierte Patienten, von denen 50 überlebten (1). Schramm et al. weisen unter gleichen Bedingungen bis 1973 auf eine Erfolgsquote von 50 % hin (5).
2. Die transvenöse Katheterembolektomie nach Greenfield, Peyton und Elkins (2). Hierbei wird ein Katheter von der V. femoralis aus an den Embolus herangeschoben, dieser angesaugt und anschließend unter Aufrechterhaltung des Vakuums zusammen mit dem Katheter entfernt. Bei 10 dieser Eingriffe kamen 5 Patienten ad Exitum. Ein fest an der Wand

haftender Embolus konnte nicht entfernt werden.

3. Die medikamentöse Fibrinolyse mit Streptokinase.

Diese Therapie wird vorzugsweise bei nicht akut lebensbedrohlichen Embolien durchgeführt. Bei massiver Lungenembolie hat ihre Anwendung keine Berechtigung (6).

Die teilweise hohen Komplikationsraten und unzureichenden Erfolgsergebnisse der beschriebenen therapeutischen Maßnahmen machen es erforderlich, neue Behandlungsmethoden zu suchen und zu erproben, wozu auch unsere Untersuchungen einen Beitrag leisten sollen.

Ziel unserer experimentellen Untersuchungen war, ein sowohl risikoarmes als auch sicheres Verfahren zur Thrombolyse durch elektrohydraulische Lithotripsie zu entwickeln.

Material und Methode

1. Apparatur

Für unsere experimentellen Untersuchungen verwendeten wir das ursprünglich zur elektrohydraulischen Zertrümmerung von Blasen- und Gallensteinen entwickelte System bestehend aus dem Stoßstromgenerator Lithotron und einer ins Gefäß einzuführenden Sonde (Abb. 1).

Die elektrohydraulische Lithotripsie beruht auf dem Prinzip, daß Funkenentladungen im flüssigen Medium steile hydraulische Druckwellen auslösen. Dazu ist eine stromstarke Entladung und eine hohe Energiedichte im Funkenkanal notwendig. Die Druckwelle wird durch eine schlagartige thermische Expansion des Funkenplasmas verursacht. An der Grenzfläche zwischen zwei Medien mit verschiedener Dichte wird die Druckwelle zum Teil reflektiert, zum Teil wird ihre Energie absorbiert und führt zur Zertrümmerung fester Körper (3).

Der Generator erzeugt eine Impulsspannung von 1600 bis 1800 Volt. Die Entladungsenergie beträgt 0,6 bis 2 Wattsekunden bei einer Impulsdauer von 2 bis 4 Mikrosekunden. Das Gerät ist auf vier verschiedene Intensitätsstufen einstellbar. Die

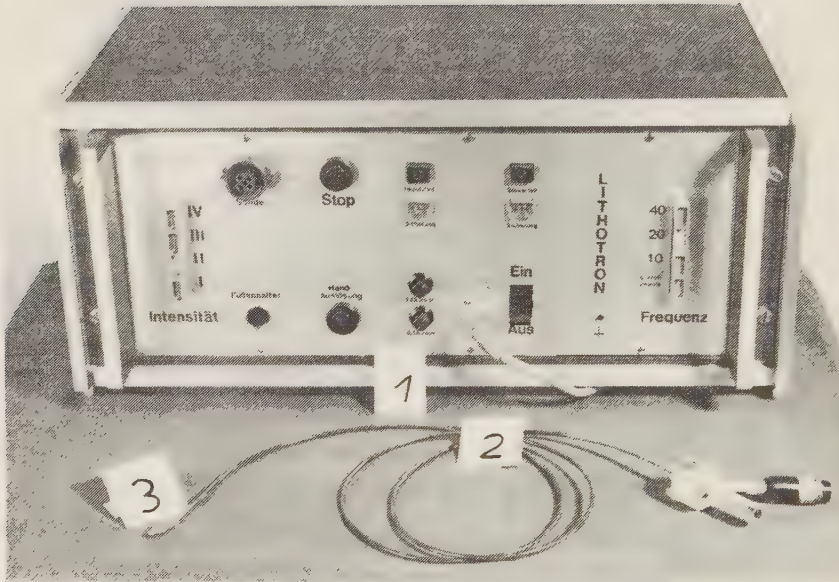


Abb. 1: Das von uns verwendete Lithotripsiesystem, bestehend aus dem Stoßstromgenerator Lithotron (1) und einer ins Gefäß einzuführenden Sonde (2) mit Schutzballon an ihrer Spitze (3).

Impulsfolgefrequenz kann zwischen 10, 20 und 40 Hertz gewählt werden.

Die von uns verwendeten Sonden haben eine Länge von 40 bzw. 80 cm. Der Durchmesser des Sondenkopfes beträgt 2, 3 und 4 mm. Die zur Energieentladung erforderliche Elektrolytlösung wird im Inneren der mit PTFE/Kynar isolierten Sonde zu den Platinelektroden an der Spitze geleitet. Der Sondenkopf ist so konstruiert, daß sich die Druckwelle nur axial und nicht radial ausbreiten kann. Gleichzeitig wird der Funkenüberschlag nach außen abgeschirmt. Ein aufblasbarer Polyurethanballon ($V = 1,5$ ml) verhindert einen direkten Kontakt der Sondenspitze mit der Gefäßwand.

2. In - vitro - Versuche

Zunächst untersuchten wir in vitro die thrombolytische Wirkung der Lithotripsiesonde an ca 30 unterschiedlich alten Thromben. Sie stammten zum Teil aus dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts oder wurden frisch im Reagenzglas aus Hundeblut unter Zugabe von Thrombinkonzentrat hergestellt. Ihr Volumen betrug durchschnittlich 5 bis 7 ml. Unter Zugabe von Kochsalzlösung legten wir sie teilweise freibeweglich in ein

Becherglas oder fixierten sie in einem Reagenzglas. Es wurden alle verfügbaren Intensitäten und Impulsfolgefrequenzen angewandt.

3. In - vivo - Versuche

a) Untersuchung auf Gefäßläsionen.

An drei Bastardhunden untersuchten wir die Auswirkungen der elektrohydraulischen Thrombolyse auf die Gefäßwand. Dazu legten wir in Nembutalnarkose die A. femoralis und die A. iliaca externa auf eine Länge von ca 10 cm frei und führten die Sonde im distalen Operationsgebiet über eine Inzisionsstelle in die Arterie ein. In Abständen von jeweils 1 cm fortschreitend nach proximal wurden für 2, 4, 8 und 10 sec parallel zur Gefäßachse bei Intensitätsstufe 2 mit einer Frequenz von 20 Hz die Energieentladungen ausgelöst. Die jeweilige Sondenlage ließ sich palpatorisch leicht bestimmen und wurde mit Catgutfäden am Gefäß markiert. Nach Entfernung der Sonde verschlossen wir die Wunde und ließen die Hunde zwei, drei und vier Tage überleben. Danach wurden die markierten Arterienstücke histologisch untersucht.

b) Thrombolyseversuch an künstlich erzeugten Throm-
bosen der Vena cava inferior.

Bei zwei Hunden wurde nach Laparotomie die Vena cava inferior freigelegt und unterhalb der Einmündung der Nierenvenen ligiert. Danach führten wir über eine Femoralvene einen endständig offenen Katheter zur Ligaturstelle vor. Durch diesen Katheter injizierten wir ca 8000 Einheiten Thrombinkonzentrat und beobachteten unter Bildwandlerkontrolle angiographisch die Thrombosierung distal der Ligaturstelle. 20 Minuten, im zweiten Fall 50 Minuten später wurde die Lithotripsie-sonde zusätzlich in die Femoralvene eingeführt und zum Thrombus vorgeschoben. Ebenfalls unter angiographischer Kontrolle lösten wir Energieentladungen bei Intensitätsstufe 2 mit einer Frequenz von 20 Hz aus.

c) Experimentelle Erzeugung von Lungenembolien und
Thrombolyseversuch.

Wir gingen nach zwei verschiedenen Methoden vor:

1. Bei vier ausgewachsenen Bastardhunden unterschiedlichen Geschlechts wurde nach Thorakotomie im 5. ICR rechts das rechte Herzohr freigelegt, an der Basis abgeklemmt und an-

schließlich an der Spitze eröffnet. In die entstandene Tasche füllten wir teils künstlich hergestellte, teils aus dem Pathologischen Institut stammende Thromben und führten gleich darauf die Sonden ein. Nach Verschuß mit Tabaksbeutelnähten wurde die Klemme wieder abgenommen und so der Weg für Thromben und Sonde zum Blutstrom freigegeben. Durch Ausdrücken des rechten Vorhofs beförderten wir das Thrombenmaterial in die Lungenstrombahn. Die Lokalisation der Embolie erfolgte palpatorisch und angiographisch. Als Nächstes versuchten wir, die Lithotripsiesonde vom rechten Vorhof aus über den rechten Ventrikel zu den in den Pulmonalisästen gelegenen Thromben vorzuschieben. Nach ebenfalls palpatorischer Lokalisationskontrolle wurden für 20 bis 40 Sekunden Energieentladungen bei Intensitätsstufe 2 mit einer Frequenz von 20 Hz ausgelöst.

2. Bei drei Hunden legten wir in die V. femoralis eine Kunststoffschleuse ein, um von hier ohne größeren Eingriff die Thromben über die V. cava in die Lungenstrombahn einzuschwemmen. Wir verwendeten wiederum aus dem Sektionsgut stammende oder im Reagenzglas künstlich hergestellte Thromben. Wir versuchten sie in den beiden

ersten Fällen kontrastreich zu markieren, um die sich als aufwendig erweisende angiographische Darstellung zu umgehen. Wir verwendeten kleine Metallspäne oder legten die Thromben für ca 24 Stunden in wasserlösliches Kontrastmittel (Urographin 76%ig) ein. Beim dritten Hund wurden unmarkierte Thromben verwendet. In allen drei Fällen versuchten wir, sowohl von der V. femoralis als auch von der V. brachialis aus mit der Lithotripsiesonde gezielt einzelne Pulmonalisäste selektiv zu erreichen.

Versuchsergebnisse

1. In - vitro - Versuche

Sowohl bei den künstlich hergestellten Thromben als auch bei den Thromben aus dem Sektionsgut des Pathologischen Institutes gelang die Zertrümmerung bei allen Frequenzen und Intensitätsstufen, wenn die Gerinnsel fest im Reagenzglas fixiert waren. Freibeweglich im Becherglas wurden sie vom Entladungsdruck weggeschleudert und blieben fast unversehrt. Erst wenn man sie, z.B. mit einer Pinzette, festhielt, gelang auch hier die Zertrümmerung. Eine Auflösung gelang auch nur dann, wenn die Sondenspitze dem Thrombus direkt anlag. Die beste Wirkung konnten wir bei Intensitätsstufe 2 mit einer Frequenz von 20 und 40 Hz beobachten. Ein Thrombus mit einem Volumen von etwa 5 ml wurde dabei innerhalb von 30 bis 40 Sekunden in mit bloßem Auge einzeln nicht mehr unterscheidbare Partikel zerlegt. Bei geringerer Intensität oder niedrigerer Frequenz dauerte die Thrombolyse wesentlich länger. Bei Intensitätsstufe 3 und 4 wurden die Thromben zwar rascher zertrümmert, jedoch entstanden dabei größere Bruchstücke.

2. In - vivo - Versuche.

a) Untersuchung auf Gefäßläsionen

Hund 1: Im gesamten Gefäßverlauf frische Thrombosen. An der mit 4 und 8 Sekunden behandelten Stelle sektorenförmig undeutliche Kernfärbung mit homogenem, scheinbar nekrotischem Gebiet (Abb. 2).

Hund 2: Sämtliche untersuchten Stellen ohne Besonderheiten (Abb. 3).

Hund 3: An der mit 8 und 10 Sekunden beschallten Stelle Nekrosen und frische Blutungen im Bereich der Intima und der inneren Hälfte der Media. Darüber frische Thrombosen (Abb. 4). An der mit 4 Sekunden behandelten Stelle umschriebener ödematöser Auflockerungsherd in der Media (Abb. 5).

b) Thrombolyseversuch an künstlich erzeugten

Thrombosen der Vena cava inferior

Die bei zwei Hunden distal einer Ligaturstelle der Vena cava inferior mit Thrombinkonzentrat erzeugten Thrombosen konnten in beiden Fällen durch Lithotripsie aufgelöst werden.

Die Sonde ließ sich problemlos unter Durch-

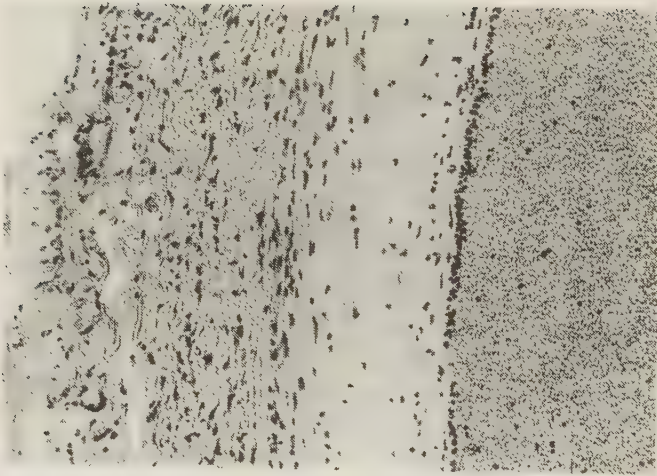


Abb. 2: Undeutliche Kernfärbung mit homogenem,
nekrotischem Gebiet.



Abb. 3: Normale Gefäßwand

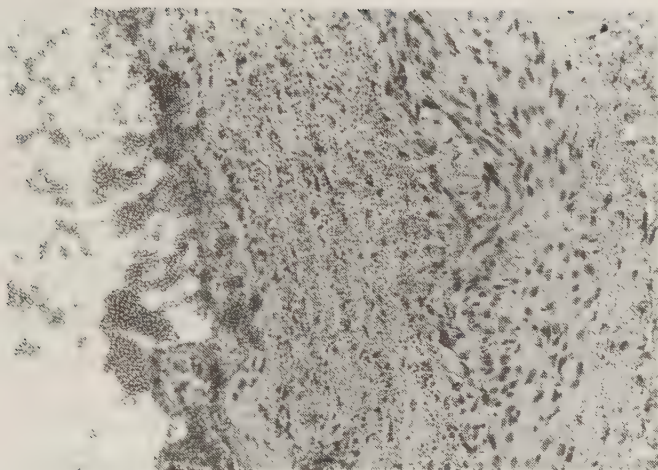


Abb. 4: Nekrose und frische Blutung im Bereich der Intima und der inneren Hälfte der Media. Darüber frische Thrombosen.



Abb. 5: Ödematöser Auflockerungskerd in der Media.

leuchtungskontrolle über eine Femoralvene bis zum Thrombus vorschieben. Bei wiederholter Energieentladung für jeweils 3 Sekunden mit je 1 Sekunde Pause konnten wir bei gleichzeitiger Kontrastmittelinjektion auf dem Monitor die Auflösung des etwa 5 cm langen Gerinnsels beobachten. Die vollständige Zertrümmerung des Thrombus bis zur völligen Rekanalisierung der Vena cava dauerte jeweils ca 3 bis 4 Minuten.

Bei einem Hund kam es am Ende der Thrombolyse zur Perforation der Venenwand. Diese Komplikation ist in erster Linie darauf zurückzuführen, daß der Schutzballon der Sonde nicht aufgeblasen war.

c) Experimentelle Erzeugung von Lungenembolien und Thrombolyseversuch

Das Experiment, bei vier Bastardhunden nach Thorakotomie über das eröffnete rechte Herzrohr Thromben in die Lungenstrombahn einzuschleusen, ihre Lokalisation palpatorisch zu bestimmen und anschließend mit der nachgeführten Lithotripsiesonde aufzulösen, erbrachte folgende Ergebnisse: Zwei Hunde wurden nach Beendigung des Thrombolyseversuchs geopfert und beide Lungen zur makroskopischen Untersuchung des Gefäßbaumes

entnommen. Dabei fanden sich in einem Fall mehrere Mikrothromben in peripheren Arterienästen, im anderen Fall waren keine Thrombenreste sichtbar, jedoch entdeckten wir eine Perforationsstelle an einer peripheren Arterie.

Einen Hund ließen wir weitere 3 Tage überleben und entnahmen dann ebenfalls beide Lungen und ließen sie histologisch untersuchen. Befund:

In Schnitten der Arteria pulmonalis an mehreren untersuchten Stellen morphologisch keine Besonderheiten. An mehreren Blöcken aus der Lunge stellenweise oberflächliche Blutungen bzw. frischere Verklebungen. Im Lungenparenchym selbst weder an den Arterien noch an den sonstigen Strukturen Auffälligkeiten.

Die Versuche, an 3 Hunden künstlich eine Lungenembolie über peripher eingebrachte Thromben zu erzeugen, sicher zu lokalisieren und anschließend mit der Lithotripsiesonde wieder aufzulösen, erbrachten nur Teilerfolge.

Die röntgenologische Dokumentation von Lokalisation und Größe des Embolus - besonders während des Auflösungsversuchs mit der Lithotripsiesonde dringend erforderlich - erwies sich als schwierig und gelang nur bei Verwendung der mit Kontrastmittel getränkten Thromben ausreichend. Bei diesem Vorgehen konnte

unter Durchleuchtungskontrolle ohne zusätzliche angiographische Methoden der Embolus in einem Hauptast der linken Pulmonalarterie nachgewiesen werden. Die Sonde ließ sich gezielt jedoch nur bis in den Truncus pulmonalis vorschieben. Eine weitere selektive Sondierung des befallenen Pulmonalisastes gelang nicht.

Trotz mehrfacher Verbesserung der Sonde blieb auch in den übrigen Fällen die gezielte Sondierung auf das Gebiet des Truncus pulmonalis beschränkt. Peripher gelegene Äste wurden mehr oder minder zufällig erreicht.

Diskussion

Die in vitro und bei 12 Hunden in vivo durchgeführten experimentellen Untersuchungen hatten zum Ziel, eine sichere Methode zu entwickeln, um Venenthrombosen oder Lungenembolien ohne medikamentöse oder chirurgische Therapie komplikationslos zu beseitigen. Die Versuchsreihe erbrachte dabei folgende Aufschlüsse:

1. Hauptsächlich die in vitro durchgeführten Versuche haben gezeigt, daß das verwendete Stoßstrom-generator-Lithotripsiesondensystem geeignet ist, bei richtig gewählter Entladungsenergie und Impulsfolgefrequenz fixierte Thromben verschiedener Art in kleinste Teile zu zertrümmern. Frei bewegliche Thromben werden jedoch vom Entladungsdruck weggeschleudert.
2. Gefäßverletzungen sind nur dann zu erwarten, wenn sich die Sondenspitze bei der Energieentladung der Gefäßwand zu sehr nähert oder ihr direkt anliegt. Dies kann durch Verwendung von Sonden mit aufblasbarem Schutzballon knapp unterhalb der Katheterspitze vermieden werden.
3. Eine gezielte selektive Katheterisierung einzelner Pulmonalisäste ist mit den uns derzeit zur Verfügung stehenden Sonden technisch nur bedingt

möglich. Auch reicht das Lumen der Sonden nicht aus, um zur gleichzeitig gewünschten angiographischen Darstellung in ausreichender Menge Kontrastmittel zu injizieren.

Daraus ergibt sich, daß es mit der von uns entwickelten Methode prinzipiell möglich ist, die elektrohydraulische Thrombolyse in gut zugänglichen Gefäßabschnitten ohne großes Risiko durchzuführen. Um diese Methode auch zur Behandlung der Lungenembolie anwenden zu können, müssen zunächst die beschriebenen katheter- und angiographietechnischen Probleme gelöst werden.

Zusammenfassung

An 12 Bastardhunden versuchten wir, ein risikoarmes und sicheres Verfahren zur Thrombolyse mit Hilfe der elektrohydraulischen Lithotripsie zu entwickeln. Wir verwendeten ein ursprünglich zur Zertrümmerung von Blasen- und Gallensteinen konzipiertes System, bestehend aus dem Stoßstromgenerator Lithotron und einer über ein Gefäß an den Thrombus heranzuführenden Sonde.

In einer ersten Versuchsreihe haben wir in vitro ca 30 Thromben unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Größe in kleinste Partikel aufgelöst. Danach untersuchten wir an 3 Hunden die Auswirkungen der zur Zertrümmerung benutzten Stromentladungen von 2, 4, 8 und 10 Sekunden Dauer auf die innere Gefäßwand. Histologisch ließen sich keine wesentlichen Schäden an der Gefäßwand nachweisen. Die bei 2 Bastarden künstlich gesetzten Thrombosen der unteren Hohlvene konnten aufgelöst werden. Dagegen gelang die Beseitigung von künstlich erzeugten Lungenembolien nur in den vier Fällen, in denen nach Thorakotomie die Sonde über den rechten Vorhof eingeführt worden war. Weitere Untersuchungen, bei 3 Hunden in die Lungenstrombahn eingeschwemmte Emboli mit einer über die V. femoralis

eingeführten Thrombolyse-sonde aufzulösen, scheiterten daran, daß die Sonde nicht genügend dirigierbar ist. Der Einsatz der elektrohydraulischen Thrombolyse beim Menschen kommt erst nach Konstruktion einer einwandfrei platzierbaren Sonde in Frage.

Literatur

- 1 Cross, W.W., Mowlem, A.: A survey of the current status of pulmonary embolectomy for massive pulmonary embolism. Circulation, Suppl. 86 (1967) 35 - 38
- 2 Greenfield, L.J., Peyton, M.D., Elkins, R.C.: Klinische Erfahrungen mit der transvenösen Behandlung der Lungenembolie. Münch. med. Wschr. 116 (1974) 1439 - 1440
- 3 Ivanevic, L.: Die elektrohydraulische Lithotripsie. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 485 - 486
- 4 Rivas, J., Birks, W., Nier, H., Schneider, E., Tarbiat, L.: Lungenembolie. Dtsch. med. Wschr. 22 (1975) 1239 - 1243
- 5 Schramm, G., Vogel, W., Heberer, G.: Pulmonale Embolektomie mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation. Chirurg 44 (1973) 200 - 202
- 6 Straub, P.W.: Therapeutische Fibrinolyse. Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) 753 - 757
- 7 Vollmar, J.: Prophylaxe der Lungenembolie durch Unterbrechung der Vena cava. Münch. med. Wschr. 116 (1974) 1441 - 1446

Lebenslauf

Ludwig Engl

Untergoßzell 23

8491 Traitsching

25. August 1950 geboren in Untergoßzell/Cham

Vater: Leonhard Engl, Zimmermann

Mutter: Katharina Engl, geborene

Trinkerl, Hausfrau

1956 - 1962 6 Klassen Volksschule in Sattel-
bogen/Cham

1962 - 1971 Besuch des humanistischen Zweiges
des Johannes - Turmair - Gymnasiums
in Straubing

Wintersemester Beginn des Studiums der Medizin an
1971/72 der Friedrich - Alexander - Univer-
sität Erlangen - Nürnberg

Wintersemester Physikum in Erlangen
1973/74

Wintersemester 1. Teil der Ärztlichen Prüfung in
1974/75 Erlangen

Wintersemester 2. Teil der Ärztlichen Prüfung in
1976/77 Erlangen

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197